12

Kann Nebennierengewebe durch biochemische Reaktionen nachgewiesen werden?

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe,

welche nebst beigefügten Thesen

mit

Zustimmung der Hohen Medizinischen Fakultät

der Königl. Universität Greifswald

am

Montag, den 3. August 1903

Mittags 12½ Uhr

öffentlich verteidigen wird

Emil Koerber

approb. Arzt

aus Bern.

Opponenten:

Herr Guido Kuntze, Cursist.

Herr Gustav Maier, cand. med.

Greifswald.

Hans Adler, Buchdruckerei.

1903.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Königlichen Universität
zu Greifswald.

Dekan: Geh. Med.-Rat Professor Dr. Schulz.

Referent: Professor Dr. Grawitz.

Dem Andenken seiner lieben Mutter

und

seinem lieben Vater

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Im Jahre 1883 hat P. Grawitz[1]) auf Grund anatomischer und histologischer Untersuchungen den Beweis geführt, daß eine Gruppe von Nierentumoren in ihren Anfängen nicht von Bestandteilen der Niere selbst ausgeht, sondern von Partikeln der Nebenniere abstammt. Sowohl in der Abhandlung im 93. Bande von Virchows Archiv als auch in seiner Mitteilung in Langenbecks Archiv[2]) und später in der Arbeit seines Schülers Horn[3]) sind diese Tumoren als Strumae suprarenales bezeichnet und als anfänglich gutartige Neubildungen dargestellt worden, die aber sehr häufig in bösartige Wucherung geraten und unter dem klinischen Bilde echter Krebse zum Tode führen.

Während nun das Vorkommen dieser gut- oder bösartigen aberrierten Strumen im Laufe der Jahre trotz mancher Anfechtungen als gesichert anerkannt ist, gibt es eine Eigentümlichkeit dieser Geschwülste,

---

[1]) P. Grawitz, Die sogenannten Lipome der Niere. Virchows Archiv, 93. Bd. Heft 1. 1883.

[2]) P. Grawitz, Die Entstehung von Nierentumoren aus Nebennierengewebe. Langenbecks Archiv, Bd. 30.

[3]) Horn, Beiträge zur Histogenese der aus aberrierten Nebennierenkeimen entstandenen Nierengeschwülste. Virchows Archiv, 126. Bd. S. 191.

welche noch heute ihrer richtigen Beurteilung Schwierigkeiten bereitet. Die bösartigen Strumen machen nämlich nicht ganz selten Metastasen im Knochensystem, die bereits in die Erscheinung treten lange Zeit, bevor der Haupttumor sich bemerkbar macht. Es kommt deshalb vor, daß eine solche Knochenmetastase, durch Amputation entfernt, für den Primärtumor gehalten wird, und daß die Ähnlichkeit in der Textur mit dem Bau der Nebenniere nicht hinlänglich überzeugend ist, um eine richtige Beurteilung des Falles zu ermöglichen. Solche schwierigen Vorkommnisse sind es, welche den Wunsch rege machen, zu den von P. Grawitz gegebenen und von Lubarsch[1]) durch die Glykogenreaktion vervollständigten morphologischen Erkennungsmerkmalen womöglich neue hinzu zu gewinnen, durch welche die Entscheidung über die Abstammung zweifelhafter Tumoren sichergestellt werden könnte.

Eine solche Aussicht eröffnete sich, als im August 1902 Croftan in Virchows Archiv, 169. Bd. Heft 2 eine Mitteilung erscheinen ließ, die betitelt war „Notiz über eine chemische Methode, Hypernephrome (Nebennieren-Tumoren) der Niere von anderen Nierengeschwülsten zu unterscheiden.“

---

[1]) O. Lubarsch, Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Virchows Archiv, 135. Bd. 1894. S. 149.

Da ich zu dieser Zeit gerade im pathologischen Institut Greifswald als Volontair arbeitete, nahm ich auf den liebenswürdigen Rat von Herrn Professor Grawitz gerne die Gelegenheit wahr, die in dieser „Notiz“ berichteten Experimente und Reaktionen einer sorgfältigen Nachprüfung zu unterziehen. Es erschien das der Mühe wert im Hinblick auf die von Croftan daraus gezogenen Schlüsse und die bedeutsame Perspektive, welche sich für die Bereicherung der Geschwulstdiagnostik daraus zu eröffnen schien. Denn, wenn es Croftan gelungen wäre, auf dem von ihm angegebenen Wege des Experiments sowohl wie namentlich der einfachen chemischen Reaktion eine einwandfreie Basis der diagnostischen Bestimmung des Nebennierengewebes in metastatischen Geschwülsten zu begründen, so wäre damit in jedem Einzelfalle eine bequeme Entscheidung über die Abstammung irgend eines Tumors vom Gewebe der Nebenniere ermöglicht worden.

Außerdem aber mußten die Croftanschen Untersuchungen, wie schon in der „Notiz“ von ihm selbst (S. 335) bemerkt ist, dazu aufmuntern, auch andere Gruppen spezifischer Geschwulstzellen, die sich entfernt vom Mutterorgan entwickeln, nach chemischen Grundsätzen zu untersuchen, wie denn solches inzwischen, unabhängig von der Croftanschen Arbeit, bei Knochentumoren mit Schilddrüsen-

bau bereits von E. Gierke in Heidelberg[1]) mit Erfolg geschehen ist.

In meiner Nachprüfung versuchte ich, den sämtlichen von Croftan angestelltenUntersuchungen, soweit dies das mir zur Verfügung stehende Material zuließ, gerecht zu werden.

Es wird zur Orientierung hier am Platze sein, die meiner Nachprüfung zu Grunde liegenden Ergebnisse der Croftanschen Versuche in Kürze wiederzugeben. Diese Ergebnisse sind in drei Sätzen niedergelegt, welche Croftan der Mitteilung seiner „chemischen Methode“ voranstellt. Sie lauten:

1. Nebennieren-Extrakt, einem Hunde oder Kaninchen subkutan injiciert, bewirkt Glykosurie.
2. Nebennieren-Extrakt enthält ein kräftig wirkendes, diastatisches Ferment, das Stärke oder Glykogen in Maltose und Dextrose umwandeln kann; diese Kraft wird durch Kochen zerstört.
3. Nebennieren-Extrakt vermag eine durch Jod blaugefärbte Stärkelösung rasch zu entfärben.

Die in diesen drei Sätzen markierten Resultate entstammen, wie der Autor vorausschickt, zunächst einer Serie von Experimenten, die Croftan mit Extrakten von Nebennieren des Schafes angestellt und

---

[1]) „Über Knochentumoren mit Schilddrüsenbau von Dr. med. Edgar Gierke in Virchows Archiv. 170. Bd., Heft 3. 1902.

in Pflügers Archiv Bd. 90, S. 285 ff., 1902 veröffentlicht hatte.

In der „kurzen Notiz“ berichtet der Verfasser über weitere Versuche, die er im gleichen Sinne mit den Extrakten einer Struma suprarenalis ausgeführt hat. Nach deren Ergebnissen sind die in der zitierten Notiz niedergelegten physiologischen und chemischen Eigenschaften der Nebennierensubstanz ohne Einschränkung auch für die Extrakte der Struma suprarenalis zu vindicieren.

Nach Vergleichsversuchen, die Croftan mit Nierengewebe und anderen Nierengeschwülsten angestellt hat, wobei sich ihm negative Resultate ergeben haben, kommt sodann der Autor zu dem Schluß, daß die von ihm genannten physiologischen und chemischen Qualitäten sowohl der Nebenniere wie der Struma suprarenalis als spezifische zukommen. Sind sie aber das, so wären sie als neue diagnostische Hilfsmittel zur Erkennung von Nebennierentumoren in der Niere gegenüber anderen Nierengeschwülsten zu verwerten. Endlich wird aus dem Untersuchungsbefund der physiologisch interessante Schluß gezogen: „die Zellen der Nebennierentumoren sind nicht nur morphologisch sondern auch funktionell identisch mit denen ihrer Matrix, den Nebennierenzellen.“

Soweit Croftan.

Bei der Nachprüfung dieser Resultate der Croftanschen Versuche war vom pathologisch-anato-

mischen Gesichtspunkt einzig und allein meine Aufgabe, die chemischen und physiologischen Eigenschaften der Extrakte von Nebennieren und Struma suprarenalis auf ihre Spezifität und ihre daraus sich ergebende diagnostische Verwertbarkeit zu untersuchen.

Ich habe zunächst einmal nach Methode und Inhalt die von Croftan angegebenen Versuche im wesentlichen nachgemacht. Während Croftan indes zum Vergleich nur normales Nierengewebe, Amyloidniere und Epitheliom der Niere heranzieht, schien es mir von vornherein geboten, den Vergleich auf möglichst viele Gewebe, Organe und Neoplasmen des menschlichen Körpers auszudehnen.

Als Material habe ich in erster Linie das Sektionsmaterial des Greifswalder pathologischen Instituts benutzt, dann aber auch, soweit es mir möglich war, ganz frische von den Herren Proff. Bier und Tilmann aus der chirurgischen Klinik in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellte Präparate. Ein Unterschied zwischen frischem Operations- und dem gewöhnlichen Sektions-Material hat sich übrigens bezüglich der meiner Prüfung unterliegenden Eigenschaften, soweit ich das beobachten konnte, nicht herausgestellt.

Meine Versuche und Resultate sind, entsprechend den 3 Croftanschen Sätzen, die ich jedes Mal voranstelle, folgende;

Ad I. „Nebennierenextrakt, einem Hund oder Kaninchen subkutan injiziert, bewirkt Glycosurie.“ Dasselbe gilt vom Extrakt der Struma suprarenalis.

Zur Herstellung der Extrakte habe ich teils die von Croftan[1]) angegebene Methode befolgt, teils einen Modus benutzt, wie ihn F. Blum in einer Arbeit „Über Nebennierendiabetes“ angibt.[2]) Im ersten Falle wurde das betreffende Substrat möglichst frisch zu feiner Pulpa zerrieben und im Verhältnis von 1 : 5 mit destilliertem Wasser ausgezogen. Durch ein Gazefilter filtriert, war der Extrakt zur Injektion fertig. Im zweiten Falle, den ich in der Folge bevorzugt habe, da er ein steriles Präparat lieferte, wurden die betreffenden Gewebsteile ebenfalls aufs feinste zerkleinert und im Verhältnis von 1 : 5 mit aqua destillata mehrstündig auf Eis extrahiert, sodann durch Kieselguhrfilter, welche mir im hygienischen Institute von Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Löffler in entgegenkommender Weise zur Verfügung gestellt wurden, filtriert und sterilisiert. Die so hergestellten Extrakte von Nebenniere, Struma suprarenalis und auch der anderen verwendeten Gewebe wurden vor ihrer Anwendung auch noch auf die für die Nebenniere als typisch ange-

---

[1]) Virchows Archiv, Bd. 169, S. 332 ff.

[2]) F. Blum, Über Nebennierendiabetes, Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. 71.

gebene Vulpiansche Eisenchloridreaktion[1]) geprüft. Sodann wurden die Extrakte unter antiseptischen Kautelen den betreffenden Versuchstieren injiziert.

Als Versuchstiere wurden von mir nur Kaninchen benutzt, deren Harn vorher auf Eiweiß und Zucker genau untersucht und von beiden Beimengungen frei befunden wurde.

An Zuckerproben wurden, da es sich für meinen Zweck nur um die qualitative Bestimmung handeln konnte, in jedem Falle regelmäßig angewandt: die Trommersche, die Nylandersche, die Fehlingsche Probe, in irgendwie zweifelhaften Fällen noch die Phenyl-Hydrazinprobe.

An Injektionen habe ich ausgeführt im ganzen 24.

Während Croftan aber zu seinen Versuchen den Extrakt ganz frischer Hammelsnebennieren benutzt hat, außerdem einen Extrakt von 20 g einer Struma suprarenalis, habe ich in erster Linie menschliche Nebennieren verwandt. Dieselben wurden, so frisch als es möglich war, der Leiche entnommen.

Von den 11 verwendeten Nebennieren-Substraten zeigten 10 makroskopisch und mikroskopisch keine Veränderungen pathologischer Art. Im übrigen 1 Fall dagegen lag eine geringe amyloide Entartung der betreffenden Nebennieren vor, wie sich aus einem zurückbehaltenen Probestück ergab, das erst nach Verwendung des Extrakts untersucht werden konnte.

---

[1]) Vulpian, Note sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales. C. R. de l'Ac. de Sc. 1856 T. XLIII p. 663.

Die Größe der Dosis betrug im Mittel 10 ccm, als Minimum 3 ccm, als Maximum 20 ccm des wässrigen Extrakts.

Ich habe durchschnittlich nicht so große Dosen verabreicht, wie sie Croftan bei seinem Versuch mit der Struma suprarenalis (Virchows Archiv, Bd. 169 S. 332) angibt. Dieselben dürften indes stets voll ausreichend gewesen sein, wie uns die Angaben von F. Blum[1]) bestätigen, welcher noch mit 1 ccm des in demselben Verhältnis hergestellten Extrakts experimentelle Glykosurie erzeugt haben will.

Außer den 11 Injektionen mit menschlicher Nebenniere habe ich ausgeführt:

a) zur Kontrolle 3 Injektionen mit dem Extrakt ganz frischer Hammelsnebennieren;

b) 2 Injektionen mit dem Extrakt einer struma suprarenalis;

c) zum Vergleich, um eine eventuelle spezifische Wirkung des Nebennierenextraktes als solchen wirksam begründen oder ablehnen zu können, 3 Injektionen mit Pankreas-, 1 Injektion mit Nieren-, 1 Injektion mit Leber-Extrakten. Ferner 2 Injektionen mit Sarkom-, 1 Injektion mit Carcinom-Extrakt. Die 3 letzteren Substrate sind direkt vom Operationstisch weg verarbeitet worden.

---

[1]) F. Blum, Weitere Mitteilungen zur Lehre von dem Nebennierendiabetes, Archiv für die ges. Physiologie. Bd. 90. Seite 617.

Der Harn der Tiere wurde nach der Injektion untersucht, sobald er gelassen war, und von da ab mehrere Tage lang kontrolliert.

Der Verlauf der 24 Injektionsversuche war im Einzelnen folgender:

A. Versuche mit dem Extrakt menschlicher Nebennieren.

Versuch 1. Ausgewachsener Stallhase, 2,5 kg schwer; mit Hafer und Grünfutter ernährt.

Urin vorher kontrolliert: ohne Eiweiß und Zucker. Temp. vor der Injektion 38,0.

Extrakt von menschlicher Nebenniere, die 7 h post mortem entnommen ist, nach Croftan zubereitet, reagiert neutral; Vulpiansche Eisenchloridreaktion negativ.

19. Oktober 1902. Subkutane Injektion von 10 ccm (entsprechend ca. $^1/_2$ Nebenniere). Nach 12 Stunden erstmals Urin da, 50 ccm: Eiweiß eine Spur, Zuckerproben alle negativ. Temp. nach 12 h 38,5.

Nach weiteren 8 Stunden nochmals Urin: Eiweiß Spur, Zucker 0.

20.—22. Oktober. Urin weiter untersucht, bleibt von Eiweiß und Zucker frei. Tier, das die ganze Zeit über munter geblieben, wird ebenso aus dem Versuch entlassen. Letzte Temperatur abends 38,2.

Versuch 2. Stallhase, 2 kg schwer; wie bei Versuch 1 ernährt.

Urin vorher kontrolliert: ohne Eiweiß und Zucker. Temp. 38,2.

Extrakt menschlicher Nebenniere, die 8 h post mortem entnommen ist, nach Blum zubereitet, reagiert neutral, leuchtend rosensote Farbe (Chromogen?); Eisenchloridreaktion negativ.

23. Oktober, abends 10 h, subkutane Injektion von 10 ccm.

24. Oktober. Nach 9 Stdn. 25 ccm Urin: Eiweiß positiv, Zucker 0.

Nach $2^1/_2$ h wieder Urin, 50 ccm: Eiweiß positiv, Zucker 0. Temp. 12 Stdn. post injectionem 39,5.

Nach weiteren 6 Stdn. wieder Urin, 40 ccm: Eiweiß eine Spur, Zucker 0. An diesem Tag kein Urin mehr. Temp. abends 39,4.

25.—29. Oktober. Urin wird weiter untersucht: Eiweiß anfangs noch Spuren, später 0, Zucker stets 0.

Tier behält während der ganzen Zeit seine Munterkeit.

Versuch 3. Stallhase, 2,2 kg schwer; wie bei Versuch 1 ernährt.

Urin vorher kontrolliert: ohne Eiweiß und Zucker. Temp. 38,4.

Extrakt menschlicher Nebenniere (von 1jährigem Kind), die ca. 10 h post mortem entnommen wurde, nach Croftan zubereitet, reagiert neutral, lichtrosa Farbe, Eisenchloridreaktion negativ.

28. Oktober. Subkutane Injektion von 10 ccm, abends 6 h 30'. Um 10 h abends noch kein Urin. Temp. 39,7.

29. Oktober früh 7 h noch kein Urin. Temp. 39,2. Tier frißt wenig, sonst zeigt es nichts Auffallendes. Temp. abends 40,3.

30. Oktober früh $9^1/_2$ h erstmals Urin, ca. 60 ccm aufgefangen: Eiweiß 0, Zucker 0. Temp. 40,2. Nach 10 Stdn. wieder Urin; Eiweiß 0, Zucker 0.

31. Oktober. Urin ebenso. Temp. 38,4. Tier aus dem Versuch entlassen.

Versuch 4. Stallhase ca. 2 kg schwer; wie bei Versuch 1 ernährt.

Urin vorher kontrolliert: ohne Eiweiß und Zucker. Temp. 39,0.

Extrakt menschlicher Nebenniere, die 6 h post mortem entnommen wurde, nach Blum zubereitet, reagiert neutral; Eisenchloridreaktion negativ.

30. Oktober abends 7 h subkutane Injektion von 12 ccm.

31. Oktober 8 h früh noch kein Urin. $9^1/_4$ h Urin da, ca. 40 ccm: Eiweiß 0, Zucker 0. Temp. 38,6. Bis abends kein Urin. Tier atmet auffallend schwer.

1. November früh 8 h sind 30 cbcm Urin da: Eiweiß positiv, Zucker 0. Temp. 37,6.

$11^1/_2$ h früh liegt Tier tot in seinem Stall.

Sektion ergibt in der Brusthöhle eine extravagante Verkäsung der Lymphdrüsen. Herz und Lungen vollständig in käsige haselnußgroße und größere Drüsen eingebettet. Rechts wie links ältere und frische Pleuritis haemorrhagica. Lungen teilweise durch den Druck der Drüsenpackete atelektatisch, sonst lufthaltig mit nur wenigen miliaren Tuberkeln durchsetzt.

In der Bauchhöhle kein besonderer Befund. Nierenrinde zeigt trübe Schwellung. In der Blase nur einige Tropfen Urin. Injektionsstelle ohne Befund.

Versuch 5. Albinohase, 1,8 kg schwer, wie bei Versuch 1 ernährt.

Urin vorher kontrolliert: ohne Eiweiß und Zucker. Temp. 38,4.

Extrakt menschlicher Nebenniere, die 12 h post mortem entnommen ist, nach Blum zubereitet, reagiert neutral; Eisenchloridreaktion zweifelhaft, ob positiv.

3. November abends 9 h subkutane Injektion von 10 ccm.

4. November früh $7^1/_2$ h Urin da, 45 ccm: Eiweiß stark positiv, Zucker 0. Reaktion, vorher alkalisch, jetzt sauer. Temp. 39,8. Abends $9^1/_2$ h kein Urin da, Temp. 40,8.

5. November 8 h früh Urin da, 120 ccm: Eiweiß positiv, Zucker 0. Temp. 40,7.

6. November. Urin ebenfalls: Eiweiß positiv, Zucker 0.

Versuch 6. Grauer Stallhase, 3 kg schwer; Fütterung wie bei Versuch 1.

Urin vorher kontrolliert: Eiweiß 0, Zucker 0, Temp. 37,8.

Extrakt menschlicher Nebenniere, die 3 h post mortem entnommen wurde von einer Frau, die an Perforationsperitonitis gestorben, nach Blum zubereitet, reagiert neutral; Eisenchloridreaktion negativ.

5. November. Intravenöse Injektion von 11 ccm. $3^1/_2$ h abends. 10 h abends noch kein Urin da. Temp. 40,4. Atmung erscheint angestrengt, diarrhoischer Stuhl.

6. November früh 8 h Urin, 160 ccm, hellgelb, reagiert leicht sauer (vorher alkalisch): Eiweiß leichte Trübung, Zucker, nur Nylanders Reaktion deutlich positiv mit schwarzem Niederschlag. Das Bi durch Zinnchlorür als solches nachgewiesen. Temp. 39,6. Bis Abend wieder ca. 50 ccm, ohne Eiweiß und Zucker.

7. November 7 h früh Urin da, ca. 100 ccm, alkalisch: Eiweiß 0, Zucker 0. Temp. 39,1. Ebenso am 8. November. Temp. wieder auf 38,0 zurückgegangen.

Versuch 7. Junger Stallhase, 1,6 kg schwer; Fütterung wie bei Versuch 1.

Urin vorher kontrolliert: Eiweiß 0, Zucker 0, alkalisch. Temp. 38,0.

Extrakt menschlicher Nebenniere, die 18 h post mortem entnommen wurde, nach Blum zubereitet, reagiert sauer; Eisenchloridreaktion negativ.

9. November. Subkutane Injektion von 10 ccm. 5 Minuten nach Injektion legt sich Tier mit ausgestreckten Hinterbeinen auf den Boden nieder, atmet heftig angestrengt. Nach ca. 20 Minuten sitzt es ruhig in einer Ecke. Temp. 15 Minuten post injectionem 37,7.

Nach 8 Stunden noch kein Urin. Temp. 40,1. Weitere subkutane Injektion von 7 ccm desselben Nebennierenextrakts. Nach weiteren 5 Stunden, abends 11 h, noch kein Urin.

10. November früh 8 h 10′ Urin: Eiweiß Spur, Zucker 0. Temp. 40,2. Abends 9 h kein Urin. Temp. 41,0. Injektionsstelle ohne Besonderes.

11. November. Den ganzen Tag kein Urin. Temp. früh 40,8. abends 40,2. Tier sitzt apathisch da.

12. November. Urin da: Eiweiß Spur, Zucker 0. Temp. abends 39,2. Es beginnt sich ein Abszeß an der Injektionsstelle auszubilden. Nach Durchbruch und Ausheilung desselben ist Tier späterhin (27. November) wieder ganz munter: Urin und Temp. normal.

Versuch 8. Grauer Stallhase, 1,7 kg schwer; Fütterung wie bei Versuch 1.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. 38,5.

Extrakt menschlicher Nebenniere, die ca. 14 h post mortem entnommen wurde, nach Croftan zubereitet, reagiert leicht sauer. Eisenchloridreaktion negativ.

9. November. Subkutane Injektion von 10 ccm. Nach 12 Stdn. noch kein Urin; Tier frißt nicht. Temp. abends (12 h post inj.) 40,8.

10. November. Den ganzen Tag kein Urin gelassen. Temp. 39,9—39,3. Kot dünnflüssig.

11. November 8 h früh ist Urin da, 110 ccm: Eiweiß, leichte Trübung, Zucker 0. Temp. 39,9. Kot dünnflüssig. Bis abends 8 h weiter kein Urin. Temp. 40,5.

12. November noch kein Urin. Tier aus der weiteren Beobachtung entlassen, zeigt sich später wieder vollkommen munter.

Versuch 9. Kaninchen, 1,4 kg schwer; Fütterung wie bei Versuch 1.

Urin vorher kontrolliert: Eiweiß 0, Zucker 0. Temp. 39,2, direkt vor Injektion 39,7.

Extrakt von menschlicher Nebenniere, die ca. 1½ h post mortem entnommen worden ist, nach Blum zubereitet, reagiert schwach sauer; Eisenchloridreaktion negativ.

13. November. Subkutane Injektion von 10 ccm 7 h 30′ abends.

14. November früh 8 h kein Urin. Temp. 40,2. 9 h 30′ abends noch kein Urin. Temp. 40,6.

15. November früh 8 Uhr kein Urin. Temp. 40,1. 9 h abends noch kein Urin aufzufangen. Temp. 40,7.

16. November früh 8 h Urin da, 75 ccm: Eiweiß 0, Zucker 0. Temp. 40,0. Tier ganz munter. Abends Urin: Eiweiß 0, Zucker 0. Tier aus dem Versuch entlassen. Nach 8 Tagen ergibt Messung eine Temp. von 38,1. Tier frißt und zeigt nur an der Injektionsstelle eine schwielige Verdickung.

Versuch 10. Gelber Stallhase, 2,35 kg schwer; Fütterung wie bei Versuch 1.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. 38,4.

Extrakt menschlicher Nebenniere, die ca. 5 h post mortem entnommen ist, nach Blum zubereitet, reagiert neutral, Eisenchloridreaktion negativ.

13. November. Subkutane Injektion von 15 ccm 7 h 10′ abends.

14. November 8 h früh Urin da, 130 ccm: Eiweiß positiv, Zucker 0. Temp. 40,9. Tier frißt nicht und liegt ausgestreckt auf dem Bauch. 8 h 30′ eine abermalige Injektion von 14 ccm desselben Extrakts. Tier frißt den ganzen Tag nicht. Abends 9 h 20′ kein Urin. Temp. 40,8. Atmung erscheint angestrengt.

15. November 8 h früh Urin, 120 ccm: Eiweiß nur schwach positiv, Zucker 0. Temp. 40,3. Kot dünnflüssig.

16. November 8 h früh Urin, 70 ccm: Eiweiß Spur, Zucker 0. Temp. 39,2.

Tier aus dem Versuch entlassen, zeigt nach einigen Tagen volle Munterkeit und Freßlust. Temp. ist wieder normal 38,5.

Versuch 11. Stallhase, 1,8 kg schwer; Fütterung wie bei Versuch 1.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. 38,2.

Extrakt menschlicher Nebennieren, die $3^1/_2$ h post mortem einem 5 Monate alten Kinde entnommen sind, nach Blum zubereitet, reagiert neutral; Eisenchloridreaktion negativ.

29. November. Subkutane Injektion von 12 ccm 9 h abends.

30. November 8 h früh Urin, 100 ccm: Eiweiß Spur, Zucker 0. Abends ca. 50 ccm ebenso. Temp. 38,7.

1. Dezember 8 h früh Urin, ca. 70 ccm, kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. 38,5. Tier ist ganz munter, frißt viel. Abends ebenso.

2. Dezember. Urin ohne Eiweiß und Zucker. Tier aus Versuch entlassen.

B. Kontrollversuche mit den Extrakten frischer Hammelsnebennieren.

Versuch 1. Stallhase, 3 kg schwer; Fütterung wie unter A.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. vor Injektion 38,5.

Extrakt ganz frischer Hammelsnebennieren, die direkt bei der Schlachtung entnommen sind, nach Croftan bereitet, reagiert neutral; Eisenchloridreaktion wird deutlichst gegeben.

24. Oktober. Subkutane Injektion von 20 ccm, 10 h abends. Nach $2^1/_2$ h sind 100 ccm Urin da; Reaktion alkalisch (vorher ebenfalls). Eiweiß 0, Zucker in allen 4 Proben stark positiv. Tier läßt, während der erste Urin untersucht

wird, noch fortwährend Urin; davon noch ca. 150 ccm aufgefangen (Polyurie). Farbe gegenüber der zuvor beobochteten braungelben jetzt hellgelb. Tier liegt, heftig atmend, ausgestreckt auf dem Bauch. Temp. 37,8.

25. Oktober früh 8 h wieder Urin da, ca. 200 ccm: Eiweiß 0, Zucker in allen 4 Proben positiv. Tier liegt ausgestreckt, atmet sehr langsam und schwer, macht komatösen Eindruck.

$9^1/_2$ h früh liegt Tier tot im Stall.

Sektion ergibt an Lunge und Herz keine auffallenden Veränderungen. Leber sehr blutreich, Milz mit überfließender Pulpa. Nieren zeigen trübe Schwellung der Epithelien. Injektionsstelle reaktionslos. In der Blase ca. 20 ccm goldgelben Urins, reagiert stark sauer; Eiweiß positiv, Zucker positiv. Acetessigsäureprobe negativ!

Versuch 2. Albinohase, knapp 2 kg schwer; Fütterung wie unter A.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker, alkalisch. Temp. 38,9.

Extrakt von ganz frischen Hammelsnebennieren, nach Blum zubereitet, reagiert neutral; Eisenchloridreaktion wird deutlich gegeben.

25. Oktober $5^1/_2$ h abends subkutane Injektion von 3 ccm (= 0,33 g Nebenniere).

Abends 8 h noch kein Urin da. Temp. 38,2.

26. Oktober früh 8 h Urin da, ca. 85 ccm, regiert sauer: Eiweiß positiv, Zucker: Fehling zweifelhaft, Nylander ergibt schwarzen Niederschlag, der durch Behandlung mit Zinnchlorür als metallisches Wismut nachgewiesen wird.

$8^1/_2$ h abends kein Urin. Temp. 37,9.

27. Oktober früh kein Urin, abends kein Urin.

28. Oktober Urin da: Eiweiß 0, Zucker 0.

Tier aus Versuch entlassen.

Versuch 3. Kaninchen, 1,7 kg schwer; Fütterung wie unter A.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Reaktion alkalisch. Temp. 38,6.

Extrakt ganz frischer Hammelsnebennieren, nach Blum zubereitet, ganz wie bei Versuch 2.

25. Oktober 6 h abends subkutane Injektion von 10 ccm.

9 h abends eine kleine Menge Urin, nur wenig aufgefangen: Trommer positiv, reagiert alkalisch.

26. Oktober früh 8 h Urin in Menge da, ca. 80 ccm aufgefangen, alkalisch: Eiweiß 0, Zucker stark positiv in allen 4 Proben. Temp. 38,9. Ebenso abends. Temp. 38,2. Tier frißt fast gar nicht.

27. Oktober 8 h früh kein Urin, 7 h abends kein Urin. Temp. 38,5.

28. Oktober 8 h früh Urin da, ca. 70 ccm, reagiert stark sauer: Eiweiß starke Trübung, Zucker 0. Tier macht schwerkranken, matten Eindruck. Temp. 37,2. 2 h nachmittags liegt Tier ausgestreckt da, Atmung mühsam, kann sich nicht mehr auf den Beinen halten. 4 h abends tot.

Sektion ergibt: Lungenparenchym an verschiedenen Stellen blutig imbibiert; der halbe R. Unterlappen entzündlich infiltriert. Herz ohne Besonderes. In Leber und Nieren trübe Schwellung der Epithelien. Blase vollkommen leer und kontrahiert. An der Injektionsstelle eine ausgebreitete beginnende phlegmonoese Entzündung.

C. Versuche mit dem Extrakt einer Struma suprarenalis.

Die Struma stammt von 73j. Mann, bei welchem die l. Niere durch die Struma bis auf eine kleine halbmondförmige Partie am unteren Pol zerstört war. Die l. Niere war durch den Tumor beträchtlich vergrößert, 16 cm lang, 10 cm breit, 11 cm dick. Außerdem Metastasen an der l. Thoraxwand (2.—4. Rippe), ein mit der l. Lungenspitze verwachsener ca. wallnußgroßer Tumor, ferner eine Reihe größerer und kleinerer Knoten über die ganze linke Pleura pulmonalis zerstreut. Der Mann war 2 Jahre vor seinem Tod wegen eines großen, vom Knochen ausgehenden, linksseitigen Ober-

schenkeltumors amputiert worden. Die histologische Untersnchung im hiesigen pathol. Institut ergab den charakteristischen Befund der Struma suprarenalis.

Versuch 1. Grauer Stallhase, 1,6 kg schwer, Ernährung wie unter A.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiss, kein Zucker. Temp. ante injectionem 38,4.

Extrakt vom primären Nierentumor, nach Blum zubereitet, reagiert leicht sauer, rosenrote Farbe; Eisenchloridreaktion negativ.

24. Januar 1903. Subkutane Injektion von 10 ccm. Nach 8 h ca. 50 ccm Urin, Eiweiß 0, Zucker 0. Temp. 38,6.

Nach weiteren 6 h Urin, ca. 50 ccm: Eiweiß leichte Trübung, Zucker 0. Temp. 39,2.

25. bis 27. Januar kontrolliert, im Urin kein Eiweiß, kein Zucker. Injektionsstelle fühlt sich noch lange derb infiltriert an.

Versuch 2. Stallhase, 2½ kg schwer; Fütterung wie unter A.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. 38,2.

Extrakt von einer Metastase derselben Struma ebenso bereitet, mit denselben Eigenschaften.

24. Januar 1903. Subkutane Injektion von 12 ccm.

Nach 6 h Urin, ca. 70 ccm: Eiweiß Spur, Zucker 0. Temp. 39,7.

Nach 10 h wieder Urin da: Eiweiß Trübung, Zucker 0.

Bei fernerer Beobachtung vom 25. bis 27. Januar wird kein Zucker gefunden; das Eiweiß verschwindet wieder. Temp. wird normal.

D. Vergleichsversuche mit den Extrakten anderer Organe und Tumoren.

(Pankreas, Niere, Leber, Sarkom, Carcinom).

Versuch 1. Stallhase, ca. 3 kg schwer; Fütterung wie unter A.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. 38,7.

Extrakt von gesundem Pankreas, das 12 h post mortem entnommen ist von 36j. Frau, nach Blum zubereitet, reagiert schwach sauer; Eisenchloridreaktion wird nicht gegeben.

4. November. Subkutane Injektion von 15 ccm. Nach 7 h noch kein Urin da, $9^1/_2$ h abends. Temp. 40,3.

5. November 8 h früh Urin da, 25 ccm: Eiweiß positiv, Zucker 0, Temp. 39,1.

Nach 10 h wenige ccm Urin erhältlich, kein Zucker. Temp. 39,6.

Versuch 2. Stallhase, $1^1/_2$ kg schwer; Fütterung wie unter A.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. 38,5.

Extrakt von gesundem Pankreas, das ca. 10 h post mortem entnommen ist, reagiert schwach sauer, nach Blum zubereitet.

5. November. Subkutane Injektion von 12 ccm. 10 h abends (nach 7 Stdn.) kein Urin, Temp. 39,6. Tier frißt nicht.

6. November 8 h früh Urin da, 60 ccm, reagiert sauer: Eiweiß stark positiv, Zucker 0. Gallenfarbstoffprobe positiv. Temp. 39,6. Tier macht einen kranken Eindruck. Bis abends kein Urin.

7. November 7 h. früh Urin, ca. 50 ccm, reagiert alkalisch: Eiweiß positiv, Zucker 0. Temp. 38,2. Tier nicht weiter beobachtet.

Versuch 3. Stallhase, 1,15 kg schwer; Fütterung wie unter A.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. 37,9.

Extrakt von gesundem Pankreas, das ca. 8 h post mortem entnommen ist, nach Blum zubereitet, reagiert neutral. Eisenchloridreaktion wird nicht gegeben.

9. November. Subkutane Injektion von 15 ccm. Tier sitzt nach Injektion heftig atmend da.

11 h abends (nach 12 Stdn.) noch kein Urin. Tier hat nichts gefressen. Temp. 39,1.

10. November 8 h früh kein Urin; 10 h früh Urin da, 100 ccm: Eiweiß Spur, Zucker 0. Temp. 39,2.

9 h abends kein Urin. Temp. 40,0.

11. November 8 h früh kein Urin. Temp. 38,7.

7 h abends kein Urin. Tier ist wieder munterer und frißt. Temp. 39,2.

12. November 8 h früh Urin: Eiweiß 0, Zucker 0, Temp. 39,2. Tier aus Beobachtung entlassen.

Versuch 4. Großer Stallhase, $2^1/_2$ kg schwer.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. 38,4.

Extrakt von gesunder Niere, die 7 h post mortem entnommen ist; nach Blum zubereitet, reagiert schwach sauer; Eisenchloridreaktion wird nicht gegeben.

19. Oktober 1 h mittags subkutane Injektion von 10 ccm. Abends 9 h noch kein Urin da. Temp. 39,9.

20. Oktober 4 h abends durch Ausdrücken der Blase 45 ccm Urin gewonnen: Eiweiß 0, Zucker 0. Temp. 39,3.

21. Oktober 6 h abends Urin, 140 ccm: Eiweiß 0, Zucker 0. Temp. 39,4. Tier aus Beobachtung entlassen.

Versuch 5. Stallhase, $2^1/_2$ kg schwer; Fütterung wie unter A.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. 39,0.

Extrakt von gesunder Leber, die ca. 10 h post mortem entnommen ist, nach Blum zubereitet, reagiert neutral; Eisenchloridreaktion nicht gegeben.

9. November. Subkutane Injektion von 10 ccm. 15 Min. nach der Injektion Temp. 39,6. Tier atmet heftig. 11 h abends (nach 12 Stdn.) noch kein Urin. Temp. 40,4.

10. November 8 h früh noch kein Urin. Temp. 39,8.

11 h 30′ früh Urin da, 60 ccm: Eiweiß Spur, Zucker 0. 9 h abends kein Urin. Temp. 39,0.

11. November 11 h früh Urin, ca. 80 ccm: Eiweiß positiv, Zucker 0. Temp. 39,2. Tier frißt, macht aber apathischen Eindruck.

$7^1/_2$ h abends kein Urin. Temp. 39,3.

12. November 8 h früh kein Urin. Temp. 40,0. Tier aus Beobachtung entlassen.

Versuch 6. Halbwüchsiger Stallhase, 1,6 kg schwer; Fütterung wie unter A.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. 38,3.

Extrakt von einem Sarkom der Tibia, das frisch vom Operationstisch kommt, nach Croftan zubereitet, reagiert alkalisch.

24. Oktober. Subkutane Injektion von 10 ccm. 5 Min. post injectionem Urin: Eiweiß 0, Zucker 0. 8 h abends nach 6 Stdn. kein Urin da. Temp. 38,4.

25. Oktober 8 h früh Urin da, 80 ccm: Eiweiß 0, Zucker 0. Temp. 38,5. Abends ebenso Urin ohne Eiweiß und Zucker. Tier aus Versuch entlassen.

Versuch 7. Albinohase, ca. 2 kg. schwer; Fütterung wie unter A.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. 38,7.

Extrakt von einem Sarkom der Mamma, frisch vom Operationstisch, 3 Stdn. nachher verarbeitet, nach Blum zubereitet, reagiert neutral.

5. November. Subkutane Injektion von 18 ccm. 11 h abends, 6 Stdn. post injectionem, kein Urin. Temp. 39,3.

6. November 8 h früh kein Urin. Temp. 39,4. 8 h abends kein Urin. Temp. 39,3.

7. November 7 h früh Urin da, 70 ccm: Eiweiß 0, Zucker 0. Temp. 39,5. Injektionsstelle ohne Befund. Tier munter, frißt gut. Aus Beobachtung entlassen.

Versuch 8. Großer Stallhase, 3 kg schwer; Fütterung wie unter A.

Urin vorher kontrolliert: kein Eiweiß, kein Zucker. Temp. 38,0.

Extrakt aus Carcinoma portionis, nach Blum zubereitet, reagiert schwach alkalisch.

29. Oktober. Subkutane Injektion von 20 ccm. Nach 5 Stdn. 8 h abends kein Urin. Temp. 37,5.

30. Oktober 8 h früh kein Urin. Temp. 37,3. Tier frißt schlecht. 5 h abends Urin da, 40 ccm: Eiweiß 0, Zucker 0, Temp. 38,4.

31. Oktober 8 h früh Urin, ca. 50 ccm: Eiweiß 0, Zucker 0. Tier aus Versuch entlassen.

Faßt man nun die Rsultate, die sich aus den hier registrierten Versuchen ergeben, kurz zusammen, so stellt sich der Erfolg meiner Nachprüfung ad I. der Croftanschen Sätze folgendermaßen dar:

Während die drei zur Kontrolle ausgeführten Injektionen mit Hammelsnebennieren-Extrakt die sowohl von Croftan als auch den andern diesbezüglichen Arbeiten von F. Blum,[1]) Zülzer,[2]) Herter,[3]) Metzger[4]) angegebene Glykosurie innerhalb der ersten 24 Stunden prompt ergeben haben, konnte ich bei den 11 Injektionen mit den Extrakten menschlicher Nebennieren diesen Erfolg nur in einem einzigen Falle — auch hier nur in schwacher Andeutung — verzeichnen.

Bei denselben Versuchen, sowie auch den meisten andern konnte ich dagegen die namentlich von Hultgren und Andersson[5]) in ihrer zusammenfassenden Arbeit über Physiologie und Anatomie der Nebennieren, übrigens auch von anderen Forschern, z. B. Charrin[6]), hervorgehobene Temperatur-

---

[1]) F. Blum, Über Nebennieren-Diabetes, deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. 71 u. Weitere Mitteilungen zur Lehre v. Nebennierendiabetes, Archiv f. die ges. Physiologie. Bd. 90.

[2]) Zülzer, Zur Frage des Nebennierendiabetes. Berl. klin. Wochenschrift 1901. No. 48.

[3]) Herter, New York med. news 1902, Februar; aus Referat darüber im Centralblatt f. inn. Med. No. 22.

[4]) Metzger, Zur Lehre vom Nebennierendiabetes. Münch. med. Wochenschrift 1902, No. 12.

[5]) Hultgren und Andersson, Studien zur Physiologie und Anatomie der Nebennieren 1899. Siehe bes. S. 162 ff.

[6]) Charrin, Sur les élévations thermiques d'origine cellulaire. Arch. de Phys. 1889. Bd. 21 p. 683—690.

veränderung — zumeist Steigerung, bei Anwendung der Hammelsnebennieren-Extrakte z. T. Herabsetzung — in mehr oder minder ausgesprochenem Maße beobachten. Auch trat in vielen Fällen, für kürzere oder längere Zeitdauer, Albuminurie auf, was auf eine Alteration der Niere wohl durch die toxischen Eigenschaften der Extrakte, wie solche z. B. von Blum und Herter, Hultgren und Andersson und vielen anderen denen der Nebenniere zugeschrieben werden, schließen läßt.

Auf diese Wirkungen indes weiter einzugehen und sie deshalb auch eingehender zu verfolgen, lag nicht im Rahmen meiner Nachprüfung, welche in erster Linie die diagnostische Verwertbarkeit der von Croftan angegebenen Experimente zu untersuchen hatte.

Bei den 2 Injektionen mit dem Extrakt von Struma suprarenalis und ebenso bei den 8 Vergleichsversuchen mit den Extrakten anderer Organe bezw. von Tumoren war das Ergebnis insofern dasselbe, als auch hier mit den angewandten Dosen keine Glykosurie bei den Versuchstieren erzielt wurde.

Bezüglich dieses Punktes differiere ich mit der Anschauung von E. Gierke,[1]) bei dem ich (S. 477) in seiner Arbeit über „Knochentumoren mit Schilddrüsenbau" in einer „Anmerkung bei der Korrektur" eine Bestätigung meiner übrigen in der vorliegenden

---

[1]) E. Gierke in Virchows Archiv. Bd. 170. 1902.

Arbeit niedergelegten Resultate finde. Gierke bezeichnet die Fähigkeit, experimentelle Glykosurie zu erzeugen, als eine vielen menschlichen Gewebsextrakten eigentümliche. Ich kann das nach meinen bisherigen Versuchen nicht bestätigt finden. Ich habe allerdings mit Rücksicht auf den rein praktischen Zweck meiner Untersuchung in den meisten Fällen das Material so verarbeitet, wie man es bei den gewöhnlichen Sektionsverhältnissen zu bekommen pflegt. Vielleicht daß durchaus frisches Material, vielleicht auch größere Dosen eine andere, die der Zuckerverarbeitung vorstehenden Organe etwa stärker alterierende Wirkung beim Experimente gezeigt hätten. Ich bemerke bei dieser Gelegenheit, daß meine Untersuchungen zur Zeit des Erscheinens der oben citierten Arbeit, wie die Versuchsdaten beweisen, bereits abgeschlossen waren und auch als Vortrag für den „Medizinischen Verein Greifswald" mit Ende des Monats Dezember angemeldet waren. Langwierige Erkrankung hat es mir unmöglich gemacht, dieselben früher zu veröffentlichen. In allen übrigen Punkten stimmen meine Resultate mit den von Gierke in jener Anmerkung angegebenen, wie noch das Folgende zeigen wird, überein.

Übrigens finde ich in der zweiten Arbeit von F. Blum „Über Nebennierendiabetes" die Erfahrung, welche ich bezüglich der von Croftan vindizierten zuckertreibenden Kraft mit den Extrakten menschlicher Nebennieren (wie solche bei der Sektion ge-

wonnen werden) gemacht habe, bestätigt. Es scheinen allerdings nach der mir bekannten Literatur die Versuche F. Blums bis dahin die einzigen gewesen zu sein, bei welchen auch menschliche Nebennieren zur Verwendung bei Injektionen gekommen sind. F. Blum sagt[1]): „Menschliche bei der Autopsie gewonnene Nebennieren besaßen nur dann eine zuckertreibende Kraft, wenn sie die bekannten chemischen Charakteristika der intakten Nebennierensubstanz aufwiesen. Zumeist war dies nicht mehr der Fall, indem offenbar, sei es in der Agonie schon, sei es postmortal, die zuckertreibende Substanz vernichtet wurde.“

Das Schlußresultat meiner Nachprüfung ad I. der Croftanschen Sätze würde sich nach derselben jedenfalls in dem Satze formulieren lassen: die Extrakte der bei der Autopsie gewonnenen menschlichen Nebennieren bewirken, Kaninchen injiciert, gewöhnlich keine Glykosurie, während die Extrakte von frischen Hammelsnebennieren dieselbe ausnahmslos herbeizuführen scheinen.

Dasselbe gilt von den zwei Extrakten der Struma suprarenalis, die mir zur Verfügung gestanden hat. Auch sie bewirkten keine Glykosurie.

Ad II. „Nebennierenextrakt enthält ein kräftig wirkendes diastatisches Ferment, das

[1]) F. Blum im Archiv für die ges. Physiologie. Bd. 90. S. 618.

Stärke oder Glykogen in Maltose und Dextrose umwandeln kann. Diese Kraft wird durch Kochen zerstört.“ Dasselbe gilt vom Extrakt der Struma suprarenalis.

In der Methode der Experimentierung mich genau an die von Croftan gegebenen Vorschriften (l. c. S. 333) haltend, habe ich im ganzen 50 Versuchsreihen angestellt. Gleiche Teile der verschiedenen nach der Croftanschen Methode dargestellten Extrakte wurden mit gleichen Teilen einer 1% Stärkelösung in eine Reihe Kölbchen verteilt. Die eine Hälfte der Kölbchen wurde gekocht, die andere nicht. Bakterienwirkung wurde durch Zusatz von 1‰ Fluor-Natrium ausgeschlossen. Sämtliche Lösungen wurden dann für 24 Stdn. oder länger in den Brutschrank bei 40° Celsius gestellt. Es genügte für meinen Zweck, die Wirkung der Extrakte allein auf die Stärke zu prüfen. Alle zum Versuche verwendeten Extrakte wurden natürlich vorher genau auf Zucker untersucht. Ebenso wurde stets die Reinheit der gebrauchten Stärkelösungen kontrolliert.

An Zuckerproben wurden, da es für meine Nachprüfung wiederum nur auf die qualitative Bestimmung ankam, Frommer-, Fehling-, Nylander- und Phenyl-Hydrazin-Probe angewandt.

Zum Vergleich habe ich, während Croftan, wie ad I. erwähnt, auch hierzu nur normales Nierengewebe, Amyloidniere und Nierencarcinom verwendet

hat, wiederum möglichst alle wesentlichen Organe und Tumoren herangezogen.

Es wurden extrahiert und untersucht:

Nebennierensubstanz . . . . 8 Reihen
Struma suprarenalis aberrata renis samt Metastasen . . . . 3 „
Von anderen Organen und Geweben:
Leber . . . . 6 „
Pankreas . . . . 5 „
Niere . . . . 4 „
Lunge, Milz und quergestreckte Muskulatur je . . . . 2 „
Gehirn, Hoden, Schilddrüse, glatte Muskulatur vom Uterus, Lymphdrüsen je 1 „

Im Ganzen wurden normal erscheinende Organe verwendet. Bei den Nieren war 1 mal Amyloid, 1 mal Fettdegeneration mäßigen Grades vertreten.

Von Tumoren wurden untersucht:

Carcinom als primärer Tumor . . . . 4 Reihen
(davon 2 skirrhöse, 2 medulläre Formen)
Carcinommetastasen in Lymphdrüsen und aus Organen . . . . 4 „
Sarcome, 2 Rund-, 2 Spindellzellenformen . 4 „
Struma fibrosa thyreoideae . . . . 1 „

Die Resultate bezüglich der saccharificierenden Wirkung dieser Extrakte waren folgende:

Der Extrakt von Nebennnieren und Struma suprarenalis zeigte, in ungekochtem Zustand zugesetzt, allerdings die Fähigkeit, Stärkelösung in

Zucker zu verwandeln. Dieselbe Wirkung aber hatten, in mehr oder minder intensiver Weise, die ungekochten Extrakte der sämtlichen anderen zur Untersuchung verwendeten Organe und Tumoren.

Die gekochten Extrakte und die zur Kontrolle jedesmal in den Versuch eingestellten reinen Stärkelösungen ergaben bezüglich Anwesenheit von Zucker stets negative Resultate.

Die Intensität, mit der die Zuckerreaktion auftrat, war allerdings eine sehr verschiedene.

Die schätzungsweise intensivsten Reaktionen durchschnittlich ergaben stets Pankreas- und Leber-Extrakt. Dann folgen Nebennieren und Struma suprarenalis zusammen mit quergestreifter Muskulatur, Amyloidniere, Milz und Lunge.

Viel weniger intensive Reaktionen ergaben durchschnittlich die normale Niere, ferner die Extrakte der untersuchten Tumoren.

Ich erwähne noch, daß ich jedesmal bei positiv ausfallender Zuckerprobe das betreffende Substrat mit Jod auf etwa noch vorhandene, nicht umgewandelte Stärke untersucht habe. Es erwies sich, daß in Fällen stark positiver Zuckerproben, also vor allem stets bei den mit Pankreas- und Leber-Extrakt hergestellten Mischungen, weniger vorwiegend dagegen bei den Stärkelösungen, auf welche die Extrakte von Nebenniere, Struma suprarenalis, Milz, Lunge und quergestreifte Muskulatur

eingewirkt hatten, sich nach 24stündigem Stehen im Brutofen keine Stärke mehr nachweisen lies.

Waren die Zuckerproben, wie das öfter so bei den Nebennieren-Extrakten und den ihnen an Wirsamkeit gleichstehenden genannten anderen der Fall war, weniger intensiv ausgefallen, so ließ sich auch noch durch entsprechenden größeren oder geringeren Jodzusatz Stärke in der untersuchten Mischung nachweisen. Selbstverständlich kam dabei auch die Zeit in Betracht, während welcher die Stärkelösung der saccharificierenden Wirkung des betreffenden Extrakts ausgesetzt war, wie mir häufig vorgenommene Zwischenproben bezeigten. Natürlich konnte es nicht im Sinne meiner Nachprüfung liegen, über diese Einzelheiten, die das diagnostisch wichtige Resultat nicht alterieren konnten, eine tabellarische Aufzeichnung zu geben.

Fasse ich alle ad II. bezüglichen Beobachtungen zusammen, so ergibt sich Folgendes:

Die Extrakte von Nebennieren und Struma suprarenalis enthalten wohl ein Agens, das imstande ist, Stärke in Zucker zu verwandeln. Es mag dies ein diastatisches Ferment genannt werden, indem es durch Kochen zerstört wird. Dieses saccharifizierende Agens ist indes nichts, was dem Nebennierengewebe als spezifische Qualität zukäme und deshalb beanspruchen könnte, den Wert eines diagnostischen Hilfsmittels zur Erkennung von Nebennierengewebe zu besitzen.

Was ich bezüglich der diastatischen Wirkung der übrigen zur Untersuchung gebrachten Organ-Extrakte gefunden habe, finde ich durch eine Bemerkung bestätigt, die sich bei Landois (Lehrbuch der Physiologie, X. Auflage, S. 512) findet: „Fast alle toten Gewebe, Organflüssigkeiten und selbst Eiweißkörper können, wenn auch nur schwach, diastatisch wirken.“ Zuckerbildende Fermente finden sich speziell im Speichel, im Pankreassaft, in der Leber, Darmsaft, Galle, Blut, Lymphe, Harn, Milch.

Nach diesem ist es nicht zu verwundern, wenn auch die zweite der von Croftan angegebenen Reaktionen des Nebennierengewebes keine spezifische Bedeutung beanspruchen darf.

Ad III. „Nebennierenextrakt vermag eine durch Jod blau gefärbte Stärkelösung rasch zu entfärben.“ Dasselbe gilt von Extrakten der Struma suprarenalis.

Zur Reaktion verwendet wurde nach Croftan eine 1% Stärkelösung, zu der ein Tropfen verdünnter alkoholischer Jodlösung zugesetzt wurde, sodaß eine tiefblaue Färbung entstand.

Zu 10 ccm solcher Stärkelösungen wurden durchschnittlich 2 ccm Extrakt hinzugesetzt, eine Quantität, die nach ausführlichen Vorversuchen als zur Reaktion hinreichend erfunden wurde.

Wiederum habe ich möglichst viel Gewebe, Organe und Tumoren zur Untersuchung gebracht. Es sind im ganzen 97 Extrakte geprüpft worden.

Davon Nebenniere selbst . . . . 16 mal
Struma suprarenalis . . . . 3 „
Niere und Leber je . . . . 9 „
Milz und Pankreas je . . . . 8 „
Lunge . . . . 4 „
Schilddrüse und quergestr. Muskulatur je 3 „
Gehirn, Thymus, Darmwand, Lymphdrüsen,
Fettgewebe je . . . . 2 „
Von Tumoren: Carcinome . . . . 9 „
Sarkome . . . . 4 „
Struma fibrosa thyreoideae . . . . . . 1 „

Das Material stammte zum größeren Teil von der Leiche, zum kleineren frisch vom Operationstisch. Außerdem habe ich zur Reaktion noch verwendet:

Frisch entnommenes Blut . . . . . . 2 mal
Ganz frisch entleerten Harn . . . . . 3 „
Galle, Hydrocelenflüssigkeit, Flüssigkeit von
Ascites bei chron. Nephritis und von
Pericarditis serofibrinosa je . . . . 1 „

Ich darf wohl von der Mitteilung einer Summe von kleineren Verschiedenheiten inbezug auf Raschheit, Intensität und Nuanzierung der Farbe, welche die Reaktionen bei den einzelnen Extrakten ergaben, hierorts absehen.

Das wesentliche Resultat, das sich mir aus der Beobachtung der sämtlichen Versuche aufdrängen mußte, war folgendes:

Die blaue Jodstärkelösung wurde nicht allein

von Extrakten der Nebenniere und der Struma suprarenalis, sondern von fast allen erwähnten Extrakten mehr oder weniger entfärbt; ebenso auch von Blut, Harn, Hydrocelen- und Ascites-Flüssigkeit.

Keine Spur von Entfärbung bewirkten allein die zwei Extrakte des Fettgewebes.

Die Intensität und Raschheit, mit der die Entfärbung vor sich ging, war eine verschiedene. Am intensivsten und raschesten zugleich trat die Entfärbung durchschnittlich bei Zusatz von Pankreas-Extrakt auf, obwohl auch dessen Reaktion Schwankungen gezeigt hat. Dann kommen der Reihenfolge nach Leber, Nebenniere, Struma suprarenalis, Milz, Amyloidniere, Harn und Ascitesflüssigkeit. Etwas langsamer, teilweise auch weniger intensiv verlief der Prozeß der Entfärbung bei den übrigen Extrakten, insbesondere auch denjenigen der Tumoren.

Die Reaktionen zeigten im ganzen einen progredienten Charakter.

Sofortigen totalen Farbenumschlag von blau zu Wasserfarben habe ich nur durch einige Pankreasextrakte erzielt; sofortige geringere Farbveränderung trat überall ein.

Daß der Farbenumschlag von blau bis zu gänzlicher Entfärbung oder Gelbfärbung, wie Croftan vom Struma suprarenalis-Extrakt angibt (l. c. S. 333 ff.), durch eine Rosafärbung ähnlich der Erythrodextrinreaktion auf Jod hindurchgeht, habe ich außer bei Nebenniere und Struma supra-

renalis noch beobachtet bei einigen Pankreasextrakten, bei Leber-, Milz-, Amyloidnieren-, Lungen-Extrakt in der Mehrzahl der davon untersuchten Fälle, bei anderen Extrakten ab und zu, von Tumoren 1 mal bei Sarkom.

Bei Niere, deren Gewebsextrakte Croftan allein zur Gegenprüfung herangezogen hat, ist auffallend gewesen, daß die Entfärbung der Jodstärkelösung in der Mehrzahl der von mir beobachteten Fälle ziemlich langsam vor sich ging, daß die Verfärbung sich nicht über einen Rosaton hinweg vollzog, sondern von blau zu blaugrünlich, welches dann mehr und mehr bis zur Entfärbung abblaßte. Bei einem von den 9 verwendeten Nierenextrakten ergab sich übrigens ebenfalls eine Intensität und Raschheit der Entfärbung, welche die bei den Nebennieren-Extrakten beobachteten Wirkungen wiederum sämtlich übertraf. Das in der Mehrzahl der Fälle aber hervorgetretene Verhalten der Nierenextrakte dürfte vielleicht zur Croftanschen Auffassung Veranlassung gegeben haben.

Was als das in den verschiedenen Extrakten gemeinsame oder auch vielleicht verschiedene entfärbende Agens anzusprechen ist, das zu entscheiden, konnte nicht Sache meiner von anderen Zwecken geleiteten Untersuchung sein.

Einige diesbezügliche Beobachtungzn hatte ich jedoch die Gelegenheit zu machen, die hier mitzuteilen am Platze sein dürfte.

Von dem Gedanken geleitet, die entfärbende Kraft der verschiedenen Extrakte in einer ihnen allen gemeinsamen organischen Substanz zu suchen, habe ich zuerst das Eiweiß als eine solche vermutet. So hatte ich auch durch Zusatz von Eiweißlösungen nach kräftigem Umschütteln mehrmals Entfärbung der blauen Jodstärkelösung erzielt.

Indes gaben eine ganze Reihe meiner Extrakte von den allerverschiedensten Organen auch nach sorgfältigster Enteiweißung dennoch eine zum Teil zwar langsamer eintretende, zum Teil aber auch eine ebenso intensive und schnelle Entfärbung. Das Eiweiß also als den das Jod der Stärkelösung entziehenden Faktor anzusehen, konnte nach diesen Ergebnissen nicht angehen.

Andererseits drängte sich mir nun der weitere Gedanke auf, in der ad II. beschriebenen diastatischen Wirkung der Extrakte selbst eine genügende Erklärung für die Entfärbung der Jodstärkelösung zu suchen: durch die infolge der Fermentwirkung fortschreitende Bildung der Maltosen und Dextrosen muß in demselben Maße die Stärke verschwinden und das Jod somit frei werden. In dieser Richtung angestellte Versuchsreihen zeigten zwar, daß die diastatische Wirkung auf die Stärke äußerst rasch in Minuten eintreten kann, daß aber andererseits diese Wirkung keine genügende Erklärung für den entfärbenden Vorgang abgibt. Denn kocht man die Extrakte, wie ich es in 60 von den 97 untersuchten

Fällen zu diesem Zweck gemacht habe, so daß man annehmen kann, daß jede Diastase zerstört ist, so bleibt die Eigenschaft der Extrakte, die blaue Jodstärkelösung zu entfärben, dennoch erhalten. Ich möchte deshalb diese Reaktion mit Croftan als einen eher rein chemischen Vorgang ansehen. (l. c. S. 334.)

An welcherlei Bestandteile der Organextrakte die entfärbende jodaffine Eigenschaft gebunden ist, muß ich nach den mir bis dahin zugänglichen Untersuchungsmethoden dahingestellt sein lassen.

Im allgemeinen aber dürfte bezüglich der von Croftan angepriesenen Jodreaktion die Bemerkung nicht ungerechtfertigt sein, daß es eigentlich von vornherein vom Standpunkt der allgemeinen Chemie[1][2][3] aus nicht anzunehmen war, daß die Entfärbung einer Jodstärkelösung eine charakteristische Reaktion für einen speziellen Gewebsextrakt darstellen könnte. Die Verbindung des Jods mit der Stärke ist eine zu labile und die Affinität zum Jod kommt einer ganzen Menge von chemischen Körpern[4] zu, so z. B. den Akalien, der schwefligen Säure, dem Schwefelwasserstoff u. a. m. An den Schwefelwasserstoff und die schweflige Säure aber

---

[1]) Handwörterbuch der Chemie von Ladenburg.

[2]) Bunge, Lehrbuch der physiolog. und pathologischen Chemie. 2. Aufl.

[3]) Olaf Hammarsten, Lehrbuch der physiolog. Chemie. 4. Aufl.

[4]) Neues Handwörterbuch der Chemie von Dr. H. v. Fehling. III. Bd. S. 875.

könnte man z. B. im Hinblick auf die postmortal veränderten Gewebe denken.

Überschaut man nun den Ausfall der sämtlichen Reaktionen, so kann man es auch ad III. nach demselben jedenfalls nicht bestätigt finden, daß die Fähigkeit, eine blaue Jodstärkelösung zu entfärben, eine dem Extrakt des Nebennierengewebes spezifisch zukommende Eigenschaft wäre. Daraus würde folgen, daß die diagnostische Verwertbarkeit der Jodreaktion, die durch ihre bestechende Einfachheit so plausibel erscheinen mochte, nicht in Frage kommen dürfte.

Als Gesamtergebnis der von mir vorgenommenen Nachprüfung der Croftanschen Versuche dürfte sich nach den vorangegangenen Ausführungen der Satz aufstellen lassen:

Der von Croftan vorgeschlagene Weg der chemischen Differentialdiagnose zur Unterscheidung der Struma suprarenalis gegenüber anderen Nierentumoren und Tumoren überhaupt hat sich zunächst als nicht gangbar erwiesen. Die Diagnose dieser Art Bildungen wird, bis es gelingt einen einwandfreien chemischen Weg zu finden, vorerst nach wie vor auf die morphologisch-histologische Methode angewiesen bleiben müssen.

Am Schlusse der Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. P. Grawitz für die gütige Überweisung des Themas und die bereitwillige Unterstützung bei der Bearbeitung, Herrn Prof. Dr. Rosemann für die freundliche Raterteilung, sowie den Herren Prof. Dr. Bier und Prof. Dr. Tilmann für die gütige Überlassung von Operationsmaterial, und Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Löffler für die wohlwollende Erlaubnis zur Benutzung der Bakterienfilter im hygienischen Institute meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Verfasser, Emil Koerber, ev. Konfession, wurde am 20. Oktober 1873 zu Bern in der Schweiz als Sohn des Pastors E. Koerber geboren, besuchte zuerst die Elementarschule des Gymnasiums zu Bern, sodann die Lateinschulen zu Kornthal und Göppingen, bis er im Herbst 1888 auf das Obergymnasium zu Stuttgart kam, welches er im Herbst 1892 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Vom Herbst 1892 bis Herbst 1893 diente er im III. Bat. Inf.-Reg. No. 125 als Einjährig-Freiwilliger. Vom Herbst 1893 bis Ostern 1895 widmete er sich dem Studium der Philosophie, von Ostern 1895 bis Ostern 1898 dem Studium der ev. Theologie in Tübingen und Erlangen. Im Februar 1898 bestand er zu Tübingen die I. theol. Dienstprüfung. Von Ostern 1898 bis Mai 1899 fungierte er teils in Württemberg, teils in der Mark Brandenburg als Vikar und Hilfsgeistlicher. Im Mai 1899 entschloß er sich, das Studium der Medizin zu ergreifen, besuchte vom Mai 1899 bis Herbst 1900 die Universität Greifswald, bestand im Juli 1900 die ärztliche Vorprüfung. Vom Herbst 1900 bis Ostern 1901 in München, von Ostern 1901 bis Herbst 1901 in Bern, von Herbst 1901 bis Ostern 1903 in Greifswald den medizinischen Studien weiter obliegend, legte er, durch längere Erkrankung, vom 1. März bis 10. Juni, ferngehalten, vom 11. Juni bis 18. Juli die ärztliche Staatsprüfung ab. Das Examen rigorosum bestand er am 21. Juli 1903.

Während seiner medizinischen Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kurse und Kliniken folgender Herren Professoren und Dozenten:

In München:

v. Angerer, Barlow, Bauer, Bollinger, Dürck, Klaußner, Moritz, Schmidt, Tappeiner, Voit, Ziemssen.

In Bern:

Deucher, Th. Kocher, P. Müller, Sahli.

In Greifswald:

Ballowitz, Beumer, Bier, Bonnet, Busse, Grawitz, Hoffmann, Jung, König, Krabler, Krehl, Landois †, Limpricht, Löffler, Lüthje, A. Martin, W. Müller, Peiper, Richarz, Ritter, Schirmer, Schütt, H. Schulz, Solger, Strübing, Tilmann, Triepel, A. Westphal.

Allen diesen Herren spricht Verfasser an dieser Stelle seinen ehrerbietigsten Dank aus.

Thesen.

I.

Die Croftansche Jodstärkereaktion auf Nebennierengewebe ist nicht als spezifisch anzuerkennen.

II.

Die operative Behandlung der Trigeminusneuralgieen ist nur im Notfalle anzuwenden.

III.

Der Schmerz bei der Entzündung ist nicht durch den Druck des Exsudats, sondern durch seine höhere Konzentration, die durch den Eiweißzerfall bedingt wird, hervorgerufen.
